

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-053520
(43)Date of publication of application : 24.02.1998

(51)Int.CI. A61K 31/12
A61K 31/51

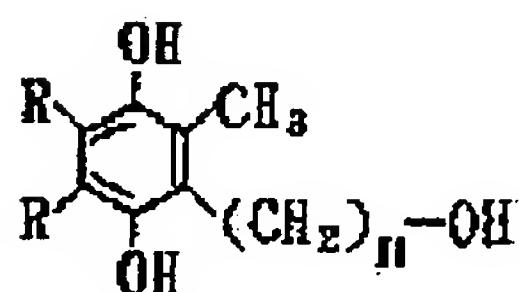
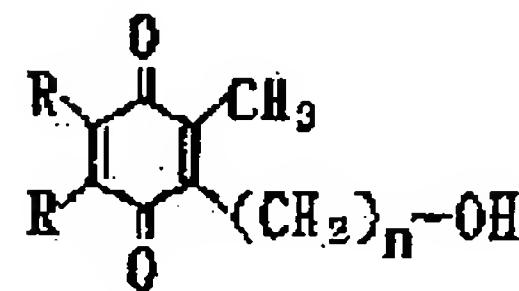
(21)Application number : 09-139572 (71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD
(22)Date of filing : 29.05.1997 (72)Inventor : TAKASE NOBUYUKI
KUSANO KAZUHIRO
WATANABE MASAZUMI

(30)Priority
Priority number : 08139894 Priority date : 03.06.1996 Priority country : JP

(54) ANTIFATIGUE AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new antifatigue agent useful for prevention and recovery of physical fatigue and mental fatigue accompanying mental stress by formulating specific quinones as active ingredients.
SOLUTION: This antifatigue agent contains a compound of formula I [R is methyl or methoxy and two groups of R are bonded to form one butadiene; (n) is 4–22] or a hydroquinone substance of formula II as an active ingredient. Idebenone, namely 2,3-dimethoxy-5-methyl-6-(10-hydroxydecyl)-1,4-benzoquinone is exemplified as a representative example of the compound of formula I. A formulation amount to pharmaceutical preparation in the case when using idebenone is about 0.01–50wt%. The composition has low toxicity and can safely be administered to a mammal such as human, dog, cat, rat, horse, cow. The daily dose of the agent is about 1–500 mg/adult expressed in terms of idebenone when orally used and about 1/10 based on an amount in the case of oral administration when parenterally used. The agent is preferably further formulated with a vitamin B1 derivative or its salt.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 10.03.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-53520

(43)公開日 平成10年(1998)2月24日

(51)Int.Cl.⁶

A 61 K 31/12
31/51

識別記号

ADD
AAB

庁内整理番号

F I

A 61 K 31/12
31/51

技術表示箇所

ADD
AAB

審査請求 未請求 請求項の数3 O.L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平9-139572

(22)出願日 平成9年(1997)5月29日

(31)優先権主張番号 特願平8-139894

(32)優先日 平8(1996)6月3日

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)発明者 高瀬 信行

埼玉県蕨市中央1丁目17番52号321

(72)発明者 草野 和裕

東京都三鷹市上連雀5丁目27番28号

(72)発明者 渡辺 正純

兵庫県川西市清和台西2丁目4番地の54

(74)代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

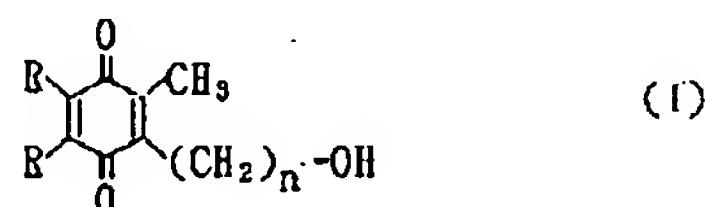
(54)【発明の名称】 抗疲労剤

(57)【要約】

【課題】肉体的疲労および精神的ストレスに伴う疲労の改善・予防。

【解決手段】イデベノンなど下記式(I)

【化1】

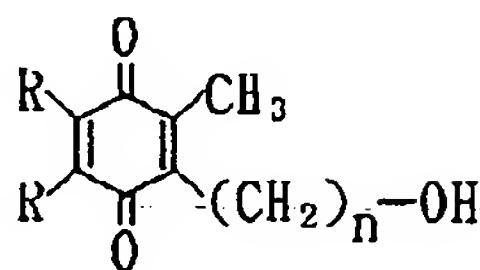


〔式中、Rはそれぞれメチル基またはメトキシ基を示すか、または2個のRが結合して一個のブタジエニレン基を示し、nは4~22の整数を示す。〕で表わされる化合物またはそのヒドロキノン体を有効成分として含有してなる抗疲労剤

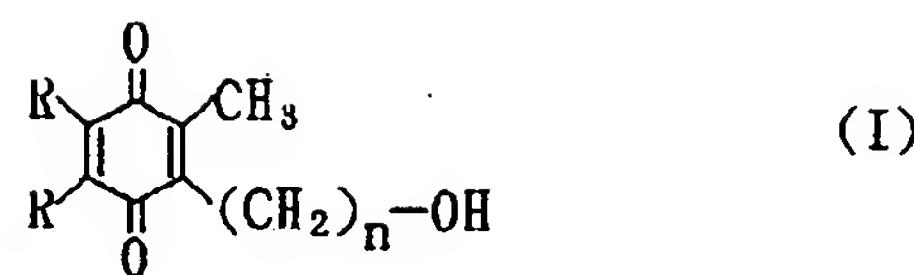
【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



(I)



(I)

〔式中、Rはそれぞれメチル基またはメトキシ基を示すか、または2個のRが結合して一個のブタジエニレン基を示し、nは4～22の整数を示す。〕で表わされる化合物またはそのヒドロキノン体を有効成分として含有してなる抗疲労剤。

【請求項2】Rがメトキシ、nが10である請求項1記載の抗疲労剤。

【請求項3】さらに、ビタミンB₁誘導体又はその塩を含有する請求項1記載の抗疲労剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は肉体疲労及び精神疲労に有用な抗疲労剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】疲労は、一般に疲労感、倦怠感や食欲不振などを主症状とするが、その他精神的ストレスによる睡眠障害や意欲低下など多彩な症状を伴う疾患であり、通常疲労回復に有用とされるビタミンB₁、B₂、B₆、B₁₂、ビタミンC、ニコチン酸、パントテン酸、γ-オリザノール、タウリンやアミノ酸類などが用いられてきた。イデベノンは免疫促進作用、生体内の組織代謝賦活作用（例えば特開昭56-97223および特公昭62-3134）を有し、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下、情緒障害の改善薬として市販されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は肉体疲労及び精神ストレスに伴う精神疲労の予防および回復を図るために有用な新規抗疲労剤を提供することを目的とする。

【0004】

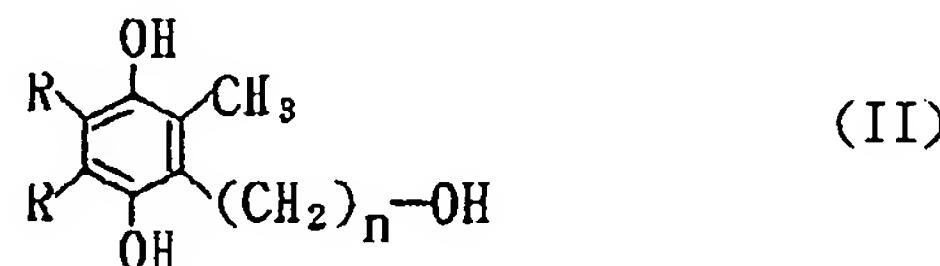
【課題を解決するための手段】本発明者らは、疲労の予防と回復に有用な化合物を種々探索の結果、意外にも特定のキノン類、特にイデベノンがラットの強制水泳による運動負荷によって蓄積される血中の疲労物質である乳酸を低下させて肉体および精神疲労の発現を抑制するなど疲労の原因を除去するうえですぐれた薬理作用をすることを見いだし本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、一般式

【化2】

〔式中、Rはそれぞれメチル基またはメトキシ基を示すか、または2個のRが結合して一個のブタジエニレン基を示し、nは4～22の整数を示す。〕で表わされる化合物またはそのヒドロキノン体を有効成分として含有してなる抗疲労剤である。上記一般式(I)で表わされる化合物中nは7～15が好ましく、9～13がより好ましい。就中、nは10が好ましい。またRとしてはメトキシ基がより好ましい。一般式(I)で表わされる化合物の代表例としてはイデベノン〔2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-(10-ヒドロキシデシル)-1,4-ベンゾキノン〕が挙げられる。

【0005】上記一般式(I)で表わされる化合物のヒドロキノン体は一般式

【化3】



(II)

〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表わされる化合物である。なお、一般式(I)で表わされる化合物とそのヒドロキノン体(II)とは生理的条件下で相互変換しうることから、これらの化合物は薬理学的に互いに等価化合物として考えられるものである。一般にヒドロキノン体(II)は、化学的に酸化されやすいため、キノン化合物(I)の方が取り扱い易い点で、好ましい。本発明で用いる化合物(I)及び(II)は、公知化合物であり、例えば特開昭51-128932、特開昭63-264436、特開昭56-7734、特開昭56-147746などに記載の方法又はそれに準ずる方法により製造することができる。

【0006】本発明の抗疲労剤は一般式(I)の化合物、特にイデベノンを活性成分とするものであり、この活性成分は単独または他の薬剤とともに適当な薬理学的に許容される各種慣用の添加剤（たとえば增量剤、希釈剤）等と混合して適当な医薬組成物とすることができます。本発明の医薬組成物は、そのまま、あるいは、医薬で慣用される担体成分等とともに経口的又は非経口的に投与することができる。本発明の形態は特に制限されず、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、散剤、カプセル剤（硬カプセル剤及び軟カプセル剤を含む）、トローチ剤、チュアブル剤等の経口固形製剤、エリキシル剤、シロップ剤などの経口液剤であってもよい。また、注射剤など静脈内投与製剤や坐剤などの非経口投与剤であってもよい。さらには、ドリンク剤などの飲用剤であ

ってもよい。製剤の調製には、製剤の種類に応じて慣用の担体成分、例えば固形成分においては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、界面活性剤などを使用でき、液剤においては、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが使用できる。また、必要に応じて、保存剤、防腐剤、抗酸化剤を使用できるほか、各種製剤で慣用されている充填剤、增量剤、保湿剤、可溶化剤、乳化剤、分散剤、増粘剤、可塑剤、吸着剤、香料、着色剤、矯味矯臭剤、甘味剤などを用いてもよい。前記賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトル、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。結合剤としては、例えば結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム(カルメロースナトリウム)、白糖、D-マンニトル、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴムなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム(カルメロースカルシウム)、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシスターーチナトリウムなどが挙げられる。界面活性剤としてはポリソルベート80、ソルビタンモノステアレートなどが挙げられる。

【0007】溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレン glycol、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが例示され、溶解補助剤としては、例えばエタノール、ポリエチレン glycol、プロピレン glycol、D-マンニトル、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、レシチン、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが例示できる。等張化剤としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトルなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。保存剤としては、例えば亜硫酸水素ナトリウムなどが挙げられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。軟カプセル剤を調製する場合の賦形剤としては、たとえば

薬理学的に許容されるうる動物油、植物油、鉱物油などが用いられ、活性成分はこれらの油脂に溶かして軟カプセルに充填される。非経口的に投与される剤形としては、注射剤および坐剤があげられる。注射剤は溶液または懸濁液であってもよい。本発明において活性成分として用いられるイデベノンなどはいずれも水に難溶であるため水性注射剤を調製するには溶解補助剤を用いるのがよい。坐剤とするには活性成分をたとえば中鎖もしくは高級脂肪酸のトリグリセライド、ポリエチレングリコールなど坐薬基剤と混合し成型することによって調製することができる。

【0008】本発明の医薬組成物の製造にあたっては、製剤の形態に応じて、たとえば、混和、練合、造粒、打錠、コーティング、滅菌処理、乳化などの慣用の方法が採用できる。通常、製剤の製造は、日本薬局方製剤総則の各項に記載の方法又はそれに準じる方法に従って行うことができる。イデベノンはこれらの製剤に通常0.01~5.0重量%、好ましくは、0.1~1.5重量%配合される。本発明の組成物は、低毒性であり、ヒトをはじめ、イヌ、ネコ、ラット、ウマ、ウシなどの哺乳動物に安全に投与できる。本発明の組成物の投与量は、症状、投与方法などにより異なるが、経口的に用いる場合は成人1日当たりイデベノンが1~500mg、好ましくは10~300mg、さらに好ましくは30~150mgの範囲内になるように投与される。非経口的に用いる場合は上記の1/10量程度である。

【0009】本発明において、有効成分である式(I)で表わされる化合物またはそのヒドロキノン体を単独で使用してもよいが、各種ビタミンや抗疲労作用を有する他の活性成分〔例えば、カルニチン類(塩化カルニチンなど)、アオリザノール、ビオチン、タウリン、カフェインなど〕と併用することができる。上記のビタミンの代表例としてビタミンB₁誘導体又はその塩を挙げることができる。ビタミンB₁誘導体又はその塩としては、例えば、チオール型チアミン誘導体、例えば、ジスルフィド誘導体〔チアミンジスルフィド(TDS)、プロスルチアミン(TPD)、フルスルチアミン(TTF-D)、オクトチアミン(TATD)、ビスベンチアミン(BTDS)〕、S-アシル誘導体〔ビスイブチアミン(DBT)、ベンフォチアミン(BTMP)、ジセチアミン(DCET)、シコチアミン(CCT)〕又はそれらの塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩など)が含まれる。好ましいビタミンB₁誘導体としてはプロスルチアミン(TPD)、塩酸フルスルチアミン(塩酸TTF-D)などがあげられる。TCAサイクルの補酵素として糖質の代謝に関与し、エネルギー産生を高めることが知られるビタミンB₁誘導体、例えばTTF-Dなどを配合することによりイデベノンのミトコンドリアの酸化的りん酸化亢進によるATP産生促進効果と相まって本発明の抗疲労効果を一層増強することができる。本発明にお

いてビタミンB₁誘導体またはその塩の投与量は、性別、年齢、症状の程度などに応じて選択できる。ビタミンB₁誘導体またはその塩の投与量は、例えば、成人1日当たり1～300mg、好ましくは5～200mg、さらに好ましくは10～100mgである。

【0010】

(錠剤)

イデベノン	30mg
乳糖	114.5mg
アルファ化デンプン	5mg

30mg

ステアリン酸マグネシウム

0.5mg

計 180mg

実施例2

裸剤(実施例1)	180mg
タルク	43.5mg
アラビアゴム末	7mg
酸化チタン	2.5mg
マクロゴール6000	0.5mg
精製白糖	86.5mg
	計 320mg

上記各成分を混合し、常法に従って錠剤にした。

(糖衣錠)

裸剤(実施例1)	180mg
タルク	43.5mg
アラビアゴム末	7mg
酸化チタン	2.5mg
マクロゴール6000	0.5mg
精製白糖	86.5mg
	計 320mg

実施例1で製造した錠剤に上記成分で常法に従って被覆し糖衣錠にした。

実施例3

(細粒剤)	
イデベノン	30mg
トウモロコシデンプン	100mg
結晶セルロース	50mg
結晶セルロース・カルメロースナトリウム	50mg
カルメロースカルシウム	25mg
軽質無水ケイ酸	1mg
乳 糖	244mg
	計 500mg

上記成分を混合し、常法に従って細粒剤とした。

【0012】試験例1：ラットの強制水泳実験

i) 実験材料及び方法

(a) 被験物質

イデベノンは被験物質保管庫に室温保管した。

(b) 被験物質混合物の調製法

被験物質は必要量を秤量し5%アラビアゴム生理食塩液にて用時懸濁し、調製した。

(c) 使用動物

7週齢の雄性ラットを60匹購入後5日間以上の検疫馴化期間中に体重を測定するとともに一般状態を観察し、健康と判断した動物を試験に使用した。動物はすべて温度24±2°C、湿度55±10%、換気回数13回/時、照明12時間(午前7時～午後7時)の条件下(マウス、ラット区域内飼育室)で飼育した。

(d) 投与群、投与方法及び投与量

イデベノン30及び90mg/kg投与群及び対照群として5%アラビアゴム生理食塩液を投与する群を設定した。血中の乳酸値の測定では30分間の前負荷のみを実施する無処置群を設定した。被験物質は経口投与とし、金属性胃ゾンデを用いて強制的に投与した。なお、投与量は5ml/kgとした。

【0013】(e) 試験方法

体重範囲299～323gの8週齢ラットを1群8匹使用した。深さ19.5cmまで25±1°Cの水を入れた100L(底面直径40cm、上面直径50cm×高さ60cm)のポリバケツに動物を30分間入れ(前負荷)、その後に被験物質を経口投与した。次に、Porsoltらの方法[ネイチャー 266, 730-732(1977)]に従い被験物質経口投与1時間後に動物を深さ2

4cmまで25±1°Cの水を入れた円筒形塩化ビニル製容器に1匹ずつ入れ5分間隔で15分後まで不動時間(秒)を測定した。円筒形塩化ビニル製容器は高さ40cm、直径20cmのものを使用した。また、不動時間の測定終了後(無処置群では前負荷終了後)にエチルエーテル麻酔下に腹部大静脈よりヘパリン加血液約5mlを採血した。乳酸量の測定は、過塩素酸により除タンパクした後3,500rpmで10分間遠心分離して得られる血清を用いた。

(f) 試験群構成

【表1】

試験群	投与量 (mg/kg)	性別	使用動物数
無処置群	----	♂	8
対照群 (5%アラビアゴム 生理食塩液)	----	♂	8
イデベノン	30 90	♂ ♂	8 8

(g) 統計学的処理方法

得られた試験成績は平均値及び標準誤差で表わし、一元配置による分散分析を行い、群間に差がある場合は対照群に対して Dunnett の多重検定を行った。いずれの検定においても有意水準は5%以下とした。

【0014】ii) 結果

15分間の後負荷強制水泳では、対照群での60~65、65~70、70~75及び60~75分における動物の不動時間は、それぞれ79、122、163及び363秒であった。イデベノン30mg/kg経口投与後60~65、65~70、70~75及び60~75分間ににおける不動時間は、121、113、117及び290秒、またイデベノン90mg/kg経口投与後60~65、65~70、70~75及び60~75分間ににおける不動時間は134、119、109及び270秒であった。イデベノン30mg/kg経口投与では、投与後70~75及び60~75分、また90mg/kg経口投与では、投与後60~65、70~75及び60~75分において対照群に比較して不動時間を有意に短縮した。また、血中の乳酸の濃度は無処置群である前負荷の水泳後23.0mg/mlに対してイデベノンを投与しない対照群は後負荷強制水泳後34.3mg/mlと血中の乳酸濃度を有意に上昇させた。イデベノンの30及び90mg/kg経口投与での血中乳酸濃度は、それぞれ23.8及び23.3mg/mlであった。イデベノンの30及び90mg/kg経口投与では対照群と比較して血中の乳酸濃度の増加を抑制する傾向を示した。

【0015】試験例2：ラットの強制水泳試験

i) 実験材料及び方法

(a) 被験物質

イデベノン及び塩酸フルスルチアミン(TTFD)を使用し被験物質保管庫に室温保管した。

(b) 投与群、投与方法及び投与量

単独投与群として、5%アラビアゴム生理食塩液を投与する対照群及びイデベノン30及び90mg/kg投与群並びに塩酸フルスルチアミン30mg/kg投与群を設定した。更に、イデベノン及び塩酸フルスルチアミンの併用投与群として、30+90mg/kg、90+30mg/kg及び90+90mg/kg投与群を設定した。なお、これらの被験物質及び対照物質は胃ゾンデを用いて投与容量5ml/kgで強制経口投与した。

(c) 被験物質混合物の調製法、使用動物、試験方法および統計学的処理方法は試験例1と同様にして実施した。

【0016】ii) 結果

対照群においては媒体投与後60~65分(強制水泳開始後0~5分)、65~70分(強制水泳開始後5~10分)及び70~75分(強制水泳開始後10~15分)の不動時間並びに15分間の不動時間の合計は、それぞれ51.3、93.9、115.5及び260.6秒であった。イデベノンの30及び90mg/kgの単独経口投与で、投与後60~65分(強制水泳開始後0~5分)の不動時間はそれぞれ42.0及び37.1秒で、投与後65~70分(強制水泳開始後5~10分)の不動時間はそれぞれ75.8及び81.8秒で、投与後70~75分(強制水泳開始後10~15分)の不動時間はそれぞれ111.6及び88.9秒で、15分間の不動時間の合計はそれぞれ229.4及び207.8秒であった。TTFDの30mg/kgの単独経口投与で、投与後60~65分(強制水泳開始後0~5分)の不動時間は43.9秒で、投与後65~70分(強制水泳開始後5~10分)の不動時間は97.9秒で、投与後70~75分(強制水泳開始後10~15分)の不動時間は89.9秒で、15分間の不動時間の合計は231.6秒であった。また、イデベノン及びTTFDの30+90、90+30及び90+90mg/kgの併用経口投与で、投与後60~65分(強制水泳開始後0~5分)の不動時間はそれぞれ38.8、39.3及び34.9秒で、投与後65~70分(強制水泳開始後5~10分)の不動時間は74.1、70.1及び73.4秒で、投与後70~75分(強制水泳開始後10~15分)の不動時間はそれぞれ76.4、70.6及び91.0秒で、15分間の不動時間の合計はそれぞれ189.3、180.0及び199.3秒であった。このように、投与後70~75分(強制水泳開始後10~15分)ではイデベノン及びTTFDの30+90及び90+30mg/kgの併用投与は対照群と比較して不動時間を有意に短縮した。また、15分間の不動時間の合計では、イデベノン及びTTFD

の30+90、90+30及び90+90mg/kgの併用投与は対照群と比較して有意に短縮した。なお、単独と併用投与の比較では、イデベノン及びTTFDの90+30mg/kgの併用投与は投与後65~70分（強制水泳開始後5~10分）でTTFDの30mg/kgの単独投与の不動時間を有意に短縮し、イデベノン及びTTFDの30+90mg/kgの併用投与は投与後70~75分（強

制水泳開始後10~15分）でイデベノンの30mg/kgの単独投与の不動時間を有意に短縮した。

【0017】

【発明の効果】本発明の抗疲労剤は運動後の肉体疲労のほか、精神的ストレスによる疲労など各種疲労の予防、回復のための予防・治療剤として有利に用いることができる。